UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1950 N° 73

DU SYNDROME DE HÜRLER

(à propos de cinq observations)

THÈSE

Pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

ROBERT BAZELIS

MEMBRES DU JURY

MM.	VIRENQUE	*Président.*
	SOREL	
	GÉRAUD	*Assesseurs.*
	RIEUNAU	
	BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1950 N° 73

DU SYNDROME DE HÜRLER

(à propos de cinq observations)

THÈSE

Pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

ROBERT BAZELIS

MEMBRES DU JURY	MM. VIRENQUE	*Président.*
	SOREL	
	GÉRAUD	*Assesseurs.*
	RIEUNAU	
	BAZEX	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1950

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRENQUE

Professeur de Clinique Chirurgicale
Infantile et Orthopédique
Chirurgien des Hôpitaux

En hommage pour le très grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la Présidence de cette thèse, et en expression de notre profonde reconnaissance pour sa bienveillance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL
Professeur de Clinique Médicale
Infantile et Puériculture

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIEUNAU
Professeur Agrégé à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX
Chargé de cours à la Faculté

Nous les remercions d'avoir accepté de faire partie de notre Jury de thèse.
Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

A LA MEMOIRE
DE MON ARRIERE GRAND-PERE
LE DOCTEUR L. WARTEL

ET DE MON GRAND-PERE
LE DOCTEUR A. BAZELIS

Qui par leur exemple m'apprirent tout le dévouement qu'exige l'art médical.

A LA MEMOIRE
DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

Dont les sacrifices m'ont permis de suivre la route de noble idéal que je m'étais tracée.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON ONCLE LE DOCTEUR R. BAZELIS

Qui m'a secondé de ses encouragements affectueux.

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

INTRODUCTION
ET PLAN DE CE TRAVAIL

Dans ces toutes dernières années on a vu se multiplier les publications d'observations de maladie de Hürler.

Cette affection qui fut isolée des autres dystrophies osseuses par HURLER en 1919 sous le nom de dysostosis multiplex est actuellement, quoique rare, bien étudiée du point de vue de sa symptomatologie clinique et radiologique. Sa pathogénie, quoique encore incertaine, vient de susciter une très remarquable hypothèse.

Aussi cette affection est-elle sans doute plus souvent diagnostiquée et sa rareté bien que certaine n'est peut-être pas aussi extrême qu'il pourrait le sembler.

Dans ce travail, nous exposons d'abord l'observation de 5 cas. Puis nous consacrons un chapitre à une revue des dystrophies osseuses épiphy-

saires. Une troisième partie sera constituée par un essai étiologique et pathogénique.

Enfin, en raison de la nature endocrinienne récemment invoquée de cette maladie, dans laquelle la thyroïde et l'hypophyse seraient principalement intéressées, nous consacrons un dernier et court chapitre à un rappel physiopathologique sur l'hypophyse antérieure et la croissance et sur les rapports entre l'hypophyse et la thyroïde.

Qu'il nous soit permis de remercier ici M. le Docteur CAHUZAC et M. le Docteur PETEL pour les observations qu'ils ont bien voulu nous transmettre.

Nous adressons également nos remerciements à M. MONTASTRUC pour ses précieux conseils, ainsi qu'à tous ceux qui, à un titre quelconque, nous ont facilité la préparation de ce modeste travail.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

En juin 1949 entre au service de clinique chirurgicale infantile et orthopédique l'enfant Monique P..., âgée de 6 ans.

Elle est amenée par sa mère qui ne signale aucun antécédent particulier à la naissance ou dans les premières années. L'enfant — de père inconnu — a toujours présenté la cyphose dorso-lombaire pour laquelle on l'amène aujourd'hui à la consultation.

D'emblée on est frappé par sa silhouette dans laquelle deux éléments dominent à côté du nanisme : la cyphose dorso-lombaire, l'ossature massive et épaissie de la tête. Le visage en effet massif présente un nez large et aplati, des sourcils épais, un front saillant, des joues rondes et pleines. Quant à la bouche, les lèvres sont épaisses, la lan-

gue est charnue, plus volumineuse que normalement, les dents sont petites et espacées.

Quant aux membres, ils présentent une légère limitation des mouvements aux membres supérieurs, l'auriculaire est incurvé en dedans.

L'abdomen est distendu, la musculature pariétale est faible mais ne présente pas de hernie ; il n'y a pas d'épanchement. Le foie et la rate sont hypertrophiés.

Au niveau de la colonne vertébrale il existe une cyphose dorso-lombaire avec scoliose à concavité droite.

Les téguments sont épaissis, infiltrés, surtout au niveau du visage, des mains, des membres inférieurs — la peau est sèche, rugueuse et recouverte de quelques poils au niveau des avant-bras et de la face antérieure des membres inférieurs. Les cheveux sont fins, ternes et s'implantent assez bas sur le front. Les ongles sont en verre de montre, les oreilles ont un lobule massif (fig. 1).

L'enfant présente une respiration bruyante, ronfle la nuit et les quelques mots inintelligibles ou les cris qu'elle émet ont un timbre rauque particulier.

A son entrée dans le service, l'enfant ne marche pas, ne parle pas, ne mange pas seule ; elle est indifférente à la vie qui l'entoure — seules les visites de sa mère semblent lui apporter quelque joie.

Du point de vue somatique le système nerveux

Figure 1

possède des réflexes normaux mais une sensibilité douloureuse diminuée.

Du point de vue cardio-vasculaire, la tension artérielle est de 8-5 ; pouls à 80 ; l'ombre cardiaque est augmentée de volume. Les bruits du cœur sont assourdis mais il n'y a pas de bruits surajoutés.

Les examens de laboratoire sont normaux : B. W—, numération globulaire : 4.000.000 de globules rouges ; calcémie, cholestérol normaux.

Le métabolisme basal est tellement diminué qu'il ne permet pas d'évaluation.

L'examen radiologique complet du squelette a été pratiqué : au niveau du crâne les sutures osseuses sont épaisses, la selle turcique est élargie mais sans érosion des apophyses clinoïdes. La voute crânienne est dense et épaisse ; quant au maxillaire inférieur il est particulièrement massif. Au niveau de la colonne vertébrale on constate un aplatissement en coin de D^{12}.

Les membres ne présentent pas de décalcification, mais les signes radiologiques les plus marqués existent au niveau des épiphyses : à un retard certain d'ossification s'ajoute des déformations multiples bilatérales et symétriques des épiphyses qui sont massives, élargies en pagode.

Ainsi le syndrome présenté par notre petite malade paraissait rentrer dans le cadre des dystrophies osseuses épiphysaires avec cyphoscoliose, hépato-

splenomégalie et développement psychique diminué.

L'étude des dystrophies osseuses de la première enfance nous a permis de rattacher les signes présentés par notre malade au syndrome de Hürler, décrit aussi par les auteurs anglais sous le nom de « gargoylism ».

L'abaissement du métabolisme de base et l'existence de signes d'origine incontestablement thyroïdienne nous a fait instituer un traitement à la thyroxine à la dose de un milligramme par jour en surveillant le pouls et la courbe de poids.

En un mois l'amaigrissement était de 2 kg. et les doses successivement injectées étaient de 1/4 mmgr. par jour le 22 juillet, 1/8 mmgr le 10 août, 1/16 mmgr le 1er septembre.

Sous l'influence du traitement l'évolution est caractéristique, la limitation des mouvements diminue ; l'infiltration des téguments régresse ; les poils des avant-bras et des jambes tombent, le métabolisme basal augmente.

Mais, surtout, 3 mois après, l'enfant marche, joue, boit et mange seule, sourit et commence à prononcer quelques mots.

Elle quitte le service en décembre 1949 avec un traitement thyroïdien à poursuivre.

Observation n° 2

(Service de neurologie de M. le Prof. Riser)

Pierrette M..., 13 ans.

Antécédents héréditaires : parents en bonne santé.

Antécédents collatéraux : 9 frères et sœurs en bonne santé.

Antécédents personnels : otite aiguë gauche (en mai).

Examen : la malade pèse 19 kg. ; sa taille est de 1 mètre. Elle présente des extrémités (tête, mains, pieds) un peu plus grosses que normalement.

La base du nez est déprimée ; les sourcils ne semblent pas épaissis. Les lèvres sont minces. On ne note pas d'opacité cornéenne. La longueur du cou est normale. Les clavicules sont saillantes.

On note une cyphose dorso-lombaire importante.

L'omoplate gauche est décollée et son bord interne est dessiné sur la peau par un sillon.

Les membres sont anormalement courts. Aux membres inférieurs existe un genu varum bilatéral.

L'examen pulmonaire est normal.

Au point de vue cardio-vasculaire, la malade a présenté quelques douleurs précordiales il y a un mois — elles ont actuellement disparu. Le reste de l'examen est négatif.

L'examen neurologique a été pratiqué : les ré-

flexes, la sensibilité aux différents modes sont normaux. Mais l'examen du fond d'œil permet de déceler un léger œdème papillaire bilatéral.

On note une légère diminution de l'acuité auditive à droite.

Examen de laboratoire : métabolisme basal 8 %; B. W. —; glycémie 1 gr. 05 ; calcémie : 98 mmgr.

Examen mental : peu de mémoire, jugement puéril, compréhension partielle, plus douée pour le concret.

La malade ne sait pas lire couramment. Age mental : 7 ans. Conclusion : débilité légère.

Examen radiologique :

Au niveau du crâne, la voute est surtout épaissie dans sa partie occipitale. La selle turcique est normale. La colonne vertébrale présente une cyphose dont le sommet semble être L^1 ; cette vertèbre ainsi que L^2 est aplatie en coin. De face on voit une scoliose lombaire à concavité droite. Les côtes ont l'aspect en palme.

Les os des membres présentent un aspect massif et sont courts. Ces caractères sont surtout marqués à l'humérus, dont la diaphyse présente, en outre, une légère courbure. Au niveau des mains le massif carpien est normalement développé. Les métacarpiens ainsi que les phalanges sont courts. On ne trouve pas ici de flexion des dernières phalanges, mais il y a une déviation en dedans de l'auriculaire.

Les membres inférieurs ont le même aspect massif. On note un élargissement anormal des épiphyses inférieures du fémur et supérieure du tibia.

Observations n°s III et IV
(Docteur Pétel)

Ces observations concernent deux sœurs, âgées de 4 ans et 2 ans, dont les antécédents héréditaires ne présentent rien de très particulier. On note cependant quelques cas de tuberculose chez les ascendants : l'arrière grand'mère maternelle est morte de tuberculose pulmonaire à l'âge de 52 ans ; le grand-père maternel présenta une pleurésie à l'âge de 17 ans.

Dans les antécédents collatéraux des parents, on peut relever une tuberculose pulmonaire chez un frère du grand-père de ces enfants.

Les parents sont en bonne santé et âgés respectivement de 27 et 23 ans pour le père et la mère On signale la rougeole dans leurs antécédents.

Odile X..., âgée de 4 ans semble avoir été normale à la naissance. Ce n'est qu'à partir de 8 mois que les parents ont remarqué qu'elle se voûtait. A 1 an, elle a une broncho-pneumonie compliquée d'otite. Les premières dents sont apparues à 14 mois, les premiers pas à 2 ans 1/2. Elle n'a jamais parlé.

Après le 8e mois la cyphose dorso-lombaire devient très nette et les autres signes de la maladie sont apparus peu à peu.

L'examen général de cette enfant montre un aspect court et massif, une tête anormalement grosse, un abdomen trop développé et une cyphose dorso-lombaire.

Les lèvres et la langue sont épaisses.

Les végétations adénoïdes et les amygdales étaient hypertrophiées et on procéda à leur ablation (en avril 1949). Les cheveux sont abondants et raides, les sourcils épais.

L'examen radiologique a été effectué : il montre un épaississement important des os du crâne en particulier de la voûte. La selle turcique est très allongée dans le sens antéro-postérieur. Sa hauteur est un peu augmentée, elle est largement ouverte vers le haut. Les clinoïdes ne présentent rien de particulier. Le sinus sphénoïdal est un peu aplati (fig. 2).

Au niveau de la colonne vertébrale, on constate une cyphose dorso-lombaire très accentuée. La 1re et 2me lombaires aplasiées présentent la déformation caractéristique de la vertèbre de Hürler (fig 3).

De face, la colonne dorso-lombaire présente une scoliose à concavité droite assez nette.

Les côtes présentent la déformation caractéristique en palme, c'est-à-dire avec col aminci et par-

Figure 2

Figure 3

ties moyenne et externe élargies. Cette déformation est surtout marquée au niveau des dernières côtes.

Les os des membres présentent des images intéressantes à considérer.

Au niveau du corps diaphysaire on trouve un épaississement de la corticale avec aspect feuilleté surtout au niveau du cubitus. L'ensemble du corps diaphysaire, principalement à l'humérus, est élargi et d'aspect massif. Le radius droit présente une légère inflexion diaphysaire.

Les mains sont trapues. Les métacarpiens, les phalanges, sont courts et élargis. On trouve un épaississement de la trabéculation diaphysaire. Les métacarpiens s'élargissent vers leur extrémité inférieure (aspect en « pain de sucre ») ; sauf le 1er et le 5e qui, plus large que les autres, présentent des bords presque parallèles. Les premières phalanges des doigts sont élargies à leur extrémité supérieure et forment un cône dont la grande base correspond à celle du métacarpien.

Les deuxièmes phalanges sont coniques et fléchies ; les troisièmes peu développées sont également en flexion.

Le bassin présente une double subluxation de la hanche et une double coxa-valga. On note un élargissement anormal de l'épiphyse supérieure du fémur. Le noyau céphalique est normalement développé.

Quelques examens de laboratoire ont été faits : numération globulaire et formule sanguine : 4.000.000 de globules rouges ; 15.000 globules blancs avec légère neutropénie ; taux d'hémoglobine : 75 % ; les hématies sont d'aspect normal. Les urines contiennent un peu d'albumine (0,05) mais il n'y a ni cylindres, ni hématies ; présence de quelques leucocytes.

— Aline X..., 2 ans. Nourrie au sein jusqu'à 2 ou 3 mois, puis au lait de vache. Sevrée à 1 an.

Vers l'âge de 8 à 9 mois, l'attention des parents est attirée par la cyphose débutante. Elle s'affirme, en même temps que les autres signes de la maladie apparaissent progressivement. L'enfant prononce ses premiers mots à 14 mois.

L'aspect général de l'enfant est comparable à celui de sa sœur. A l'examen, on note un gros foie, une rate percutable, non palpable. On note aussi la présence de taches ardoisées de part et d'autre des plis fessiers, sur les régions lombaires, sur le flanc gauche. Elle mesure 81 cm. et pèse 13 kg. 450.

Les images radiologiques sont très voisines des précédentes, en particulier la colnne vertébrale, les mains, le bassin.

Au niveau du crâne, on voit une selle turcique à peine augmentée de volume, contrairement à la précédente.

OBSERVATION V (Docteur Cahuzac)

Charles D...

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents personnels :

Hyperthermie persistante à 39-40° de 6 à 12 mois, sans cause décelable.

Examen : Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. On note une cyphose dorsale.

L'aspect évoque celui de l'achondroplase. Le faciès est intelligent, l'enfant parle normalement, comprend, connaît ses lettres et sait compter jusqu'à 20.

L'examen est incomplet car l'enfant n'a pas été revu. Cependant l'examen radiologique fut effectué.

Le crâne est augmenté de volume, avec épaississement de la partie sus-orbitaire du frontal et au niveau de l'occipital.

La colonne est le siège d'une cyphose lombaire dont le sommet paraît être L^1. A ce niveau, les vertèbres très déformées donnent l'aspect de la vertèbre de Hürler en coin présentant deux becs sur la partie antérieure.

Aux membres inférieurs, on trouve un aspect massif et trapu du tibia, dont les épiphyses supérieures et inférieures sont élargies. L'épiphyse

inférieure du fémur donne une image en toit de pagode ; le noyau d'ossification est très volumineux.

Le petit et le grand trochanter sont épaissis.

Il y a un aplatissement de l'extrémité épiphysaire et gros développement du noyau de la tête.

Les membres supérieurs présentent des déformations du même type, une courbure de la diaphyse radiale et cubitale. Quant à l'extrémité supérieure de l'humérus son aspect la rend comparable à l'extrémité supérieure du fémur.

DYSTROPHIES OSSEUSES EPIPHYSAIRES

La maladie de Hürler comporte dans ses symtômes un trouble de la morphologie du squelette ; les malformations osseuses portent surtout, cliniquement et radiologiquement, sur les extrémités des os longs, sur les épiphyses.

Mais le gargoylisme ne représente pas à lui seul toutes les dystrophies épiphysaires. C'est à une brève revue de ces dernières que nous consacrons ce chapitre et à montrer la place que tient la maladie de Hürler parmi celles-ci.

Suivant que l'altération porte sur un nombre limité ou sur presque toutes les épiphyses, on a des tableaux cliniques très différents. Dans le premier cas, c'est un ensemble d'affections qu'on peut grouper sous le nom d'ostéochondrites juvéniles ; elles ont pour caractère commun d'être des maladies de la puberté ou de l'adolescence, d'évolution subaiguë, et guérissant le plus souvent sans

séquelles ; leur localisation anatomique est variée, et leur dénomination est différente suivant le siège.

Telles sont : l'ostéochondrite de la hanche (ou coxa plana, maladie de Legg-Calvé-Perthes). Il s'agit d'une ostéochondrite déformante de l'épiphyse supérieure du fémur (ou des deux car les formes bilatérales ne sont pas exceptionnelles), survenant chez un garçon de 5 à 9 ans. Elle se traduit au début par les signes de la coxalgie (endolorissement dans la région de la hanche, fatigue insolite après une courte marche ou même douleur véritable au niveau de l'articulation coxo-fémorale s'irradiant au genou).

L'examen montre une nette amyotrophie de la cuisse et un certain blocage des mouvements de l'articulation coxale. Que l'enfant soit immobilisé ou non l'évolution continue et au bout d'un certain temps apparaissent les signes radiologiques jusqu'alors absents : le noyau épiphysaire apparaît divisé en 2-3 fragments, le cartilage de conjugaison a perdu sa netteté, ses bords sont flous, il prend parfois un aspect feuilleté. Chez des enfants plus grands la tête fémorale est semée de tâches blanches, réalisant l'aspect en « peau de léopard » (Ombredanne) ; cet aspect est dû à une désintégration ou décalcification parcellaire de l'épiphyse. Puis fait suite une période de régénération de l'extrémité céphalique, qui se déforme en s'aplatis-

sant : elle coiffe l'extrémité du col « comme le ferait un champignon » ; les contours deviennent plus nets. En outre, le cintre cervico-obturateur n'est jamais rompu et l'interligne articulaire est conservé ou élargi, ce qui distingue de la coxalgie

Maladie de Schlatter-Osgood : c'est une apophysite tibiale antérieure, caractérisée par une tuméfaction douloureuse de l'apophyse antéro-supérieure des deux tibias (plus rarement d'un seul) survenant chez un garçon de 12 à 15 ans. Un traumatisme est quelquefois, mais non toujours, invoqué à l'origine. L'évolution vers la guérison est de règle, en un an à 18 mois, surtout sous l'influence favorable du repos, jambe allongée.

La radiographie est caractéristique : « le cartilage de conjugaison tibial supérieur semble s'incurver en bas et en avant, de sorte qu'au moment de l'apparition du point osseux (ou plutôt des 2 ou 3 points osseux complémentaires normaux de la tubérosité antérieure du tibia), ceux-ci semblent faire corps avec l'épiphyse tibiale qu se prolonge en bas et en avant par une sorte de trompe de tapir. Cette trompe osseuse semble décollée de la diaphyse. Mais l'étude du genou nullement traumatisé permet d'affirmer qu'il s'agit seulement en pareil cas d'une tuméfaction du cartilage de conjugaison sous-jacent » (OMBREDANNE).

La maladie de KOHLER ou *Scaphoïdite tarsienne*

des jeunes enfants : un enfant de 5 à 10 ans, garçon ou fille, sans antécédents particuliers, présente une douleur, unilatérale, au niveau du scaphoïde. Elle survient spontanément au cours de la marche. Elle est alors calmée par le repos. Elle peut déterminer une légère boiterie car l'enfant pour éviter l'appui sur le point douloureux porte son pied en valgus ou en varus. L'inspection, en général négative, peut montrer un léger gonflement ou une rougeur localisée de la peau.

Tous les mouvements, actifs et passifs, des diverses articulations méthodiquement explorées, restent libres.

La radiographie montre le scaphoïde aplati dans son sens antéro-postérieur, ressemblant à un disque biconcave opaque et tranchant par sa densité sur les autres os normaux.

L'évolution se fait vers la guérison par le repos en quelques semaines.

Enfin, presque tous les os du squelette peuvent être atteints au niveau de leurs épiphyses.

C'st ainsi qu'on a décrit des localisations à l'extrémité sternale de la clavicule (FRIEDREICH), à la tête humérale (KAPPIS KAISER), à l'olécrane (ZAGER-MANDL), à l'épicondyle (KAPPIS), à la trochlée (WILD), à l'extrémité inférieure du radius (MADELUNG), aux têtes métacarpiennes (MAUCLAIRE), aux

phalanges (THIEMANN), au pubis (VAN NECK), à la crête iliaque (BACHMANN), à la branche ischio-pubienne (VALTANCOLI), à l'extrémité inférieure du fémur, du tibia, à la rotule.

Ainsi l'ostéochondrite juvénile peut s'observer sur tous les os à leur extrémité éiphysaire, à la période de fertilité, de développement des points d'ossification, c'est-à-dire dans la pré-puberté et l'adolescence, entre 5 et 20 ans.

A côté de ces formes bien connues, on a décrit dans la première enfance des lésions à évolution chronique et peu susceptibles d'amélioration.

TURPIN et COSTE, en 1941, ont observé chez de jeunes enfants une atteinte multiple et symétrique des extrémités épiphysaires des os longs. L'affection début tôt dans l'enfance mais est rarement reconnue à la naissance.

Les troubles fonctionnels articulaires sont les premiers à attirer l'attention. Les mouvements sont indolores ou presque, mais on constate facilement, sans signes inflammatoires surajoutés, une diminution d'amplitude des mouvements des articulations.

L'examen des autres appareils ne décèle rien d'anormal ; le foie, la rate, les poumons, le cœur, ne semblent pas être le siège de malformation. En outre la face et le crâne sont normaux, morpholo-

giquement et radiologiquement : en particulier la selle turciqu n'est pas élargie.

Les différents examens de laboratoire apportent des réponses normales.

Mais la radiographie des membres permet des constatations intéressantes : la diaphyse et le périoste des os longs sont indemnes, mais l'épiphyse est profondément modifiée, d'aspect aplati, irrégulier, morcelé, parfois associé à une décalcification — « il y a un retard notable dans l'apparition des points d'ossification, un retard très grand aussi dans leur développement et leur transformation osseuse par rapport à l'âge du sujet. Les points épiphysaires sont de volume très réduit, de forme irrégulière, souvent aplatis et morcelés en plusieurs fragments ; ils n'ont pas la densité et l'opacité normale. Leurs bords sont souvent élargis. Les cartilages de conjugaison sont irréguliers, feuilletés, plus larges que normalement. L'extrémité épiphysaire de la diaphyse est souvent élargie, boursouflée et de moindre densité. Il n'y a pas à proprement parler d'atteinte articulaire. »

Ces modifications radiologiques sont faciles à distinguer de celles du :

— *rachitisme :* dans lequel on constate au lieu d'une décalcification inconstante et localisée, une décalcification d'ensemble de l'os, plus clair que l'os normal. Les déformations dans les cas typi-

ques frappent aussi la totalité de l'os : on trouve un élargissement des extrémités diaphyso-épiphysaires dont l'ombre déborde anormalement la diaphyse et répon dcliniquement à la nouure. La ligne d'ossification diaphyso-épiphysaire est irrégulière formant une sorte de cupule à concavité inférieure, en « toit de pagode » (OMBREDANNE), qui tend à envelopper le noyau épiphysaire. Parfois l'irrégularité est telle qu'elle se prolonge en bandes ou traits verticaux, formant un contour en « dents de scie ». Le retard d'apparition des points d'ossification est constant et on note la petite taille des noyaux épiphysaires.

La coudure est l'inflexion juxta-épiphysaire déterminant le genu valgum ou varum.

Enfin la diaphyse n'est pas toujours indemne : elle est le siège d'une courbure ; à ce niveau le cylindre osseux peut être épaissi (os bordé).

— *scorbut :* un des signes majeurs du scorbut chez le nourrisson est l'importance des douleurs à la partie inférieure du fémur, contrairement aux poly-ostéochondrites qui sont indolores.

La radiographie montre des images particulières et assez caractéristiques, précisées par les travaux de Frankel et Winberger. Le premier signe est une ostéoporose et un amincissement de la corticale. Dans la région diaphyso-épiphysaire se trouvent

des taches claires et une zone opaque irrégulière à contours flous, ouatés.

Enfin l'aspect des noyaux épiphysaires est remarquable et ne se rencontre pas dans les polyostéochondrites « il y a un anneau circulaire qui entoure les noyaux clairs, poreux, au niveau des os longs ». Cette image persiste pendant des mois.

— *de la maladie ostéogénique :* ces exostoses sont également rarement constatées à la naissance, et c'est vers l'âge de 4 ou 5 ans que les parents amènent les enfants à consulter, soit pour des saillies anormales, soit pour des douleurs articulaires ou irradiées suivant un trajet nerveux, ou même pour une limitation des mouvements. De prime abord, il peut se trouver quelque ressemblance avec les dystrophies épiphysaires, mais la radiologie lève les doutes, montrant des saillies osseuses de forme variable, siégeant près des épiphyses fertiles du fémur, du tibia, de l'humérus, du radius, etc... Leur nombre est fort variable. La direction générale de l'exostose est digne de remarque : « le pédicule s'oriente parallèlement à la diaphyse, de sort qu'elle s'élève du genou comme des stalagmites ou descendent comme des stalagtites » (Reclus). L'implantation se fait sur l'os sain ou épaissi en une hyperostose. Ces exostoses peuvent déterminer des déformations du squelette (incurvations, raccourcissement, inclinations des surfaces articulaires).

— *de l'achondroplasie :* l'espace clair correspondant au cartilage de conjugaison est mince, irrégulier ou précocement disparu selon l'âge du sujet. Par contre l'ossification est normale, il n'y a pas de décalcification, les noyaux épiphysaires, au lieu d'être anormalement petits, sont au contraire élargis

L'épiphyse est de densité normale, mais la longeur de la diaphyse est très réduite, l'os est anormalement court.

— *du myxœdème :* l'aspect radiologique des os du myxœdémateux évoque un peu l'idée de celui des poly-ostéochondrites, et ceci n'est pas très étonnant si l'on remarque que les altérations de ces dystrophies polyépiphysaires sont très superposables à celles de la madie de Hürler, dans laquelle on peut trouver des signes frustes ou affirmés d'hypothyroïdie.

Quoiqu'il en soit, on trouve ici deux éléments fondamentaux : le retard d'apparition des points d'ossfication qui est constant et une anomalie de l'ossification (WILKINS) : « la calcification du noyau cartilagineux, au lieu de se faire de façon régulièrement concentrique à partir du centre du noyau, débute en plusieurs petits ilôts qui grossissent et se rejoignent plus ou moins tardivement ». Ce mode d'ossification très particulier serait caractéristique et constitue un des meilleurs signes du

myxœdème ; WILKINS l'appelle dysgénésie épiphysaire.

Mais, l'épiphyse ne présente pas ici l'aspect fragmenté, irrégulier et le cartilage conjugal est presque normal.

Par contre, des déformations radiologiquement semblables à celles des polydystrophies de TURPIN et COSTE se retrouvent dans trois rares affections de l'enfance : la maladie de Morquio, la maladie de Hürler et un troisième syndrome décrit pour la première fois par APERT en 1901. La clinique pourtant permet le diagnostic différentiel facile dans les cas typique. Décrivons-les sommairement.

La maladie de MORQUIO fut décrite la première fois en 1929, par MORQUIO de Montevideo chez quatre frères et sœurs sur 5 enfants d'une même famille. Les antécédents héréditaires de ces enfants n'étaient pas sans intérêt : les parents étaient cousins germains, descendant eux-mêmes de parents consanguins. Mais, il faut noter que les observations postérieurement publiées n'ont pas dégagé le rôle déterminant de la consanguinité qui apparaît comme très contingente.

Le symptôme le plus objectif est la malformation du thorax, caractérisée par une diminution longitudinale entraînant le sternum en avant, et par une augmentation de la largeur thoracique. Par contre, l'abdomen est normal, non volumineux ;

il n'y a pas d'hépato-splénomégalie ; le crâne et la face sont bien proportionnés, le développement mental est normal On n'a pas signalé d'opacité cornéenne.

Enfin, il existe une laxité articulaire importante au niveau des grosses articulations des membres inférieurs principalement, caractère qui s'oppose à la limitation articulaire de la maladie de Hürler. On peut trouver aussi un genu valgum, un pied plat, etc... ; la démarche est difficile.

Quant au troisième syndrome décrit par APERT, il est aujourd'hui contesté par bien des auteurs du point de vue de son individualité, et il semble qu'l s'agisse de forme fruste et partielle des deux maladies précédentes.

La maladie de Hürler a été décrite en 1919, par HURLER, à la clinique de Pfaundler, à Munich, et concernait deux observations. On cite également, antérieures de deux ans, deux observations de Ch. HUNTER, communiquées par ce médecin à la Royal Society of Medecine, concernant une dystrophie infantile, qui pourrait bien être considérée comme deux cas de maladie de Hürler. Mais si l'aspect nouveau des cas observés avait suggéré une communication au médecin anglais, aucune conclusion n'en est tirée, et c'est HURLER qui groupa l'ensemble des signes observés dans un type nouveau. PFAUNDLER commente ces faits en 1920. Puis de nombreux auteurs, surtout anglais et améri-

cains, consacrent des travaux à cette maladie. Il faut citer les noms de JEWESBURY et SPENCE, PUTNAM et PELKAN, RUGGLES, SHELDON et CAPON, ELLIS.

La rareté de cette affection est grande car, en 1944, DUHAMEL dans sa thèse très complète sur cette question, n'en relève que 34 observations connues dans la littérature. Mais depuis ces dernières années de nombreuses observations sont publiées et on en compte environ 150 actuellement.

Peut-être la rareté est-elle plus apparente que réelle, car un certain nombre de cas étaient-ils identifiés comme des myxœdèmes.

Analysons les principaux symptômes observés, presque tous inconstants, mais diversement groupés dans un tableau clinique caractéristique, tel qu'on le reconnaîtra, si on l'a déjà vu. DEBRÉ insiste sur ce diagnostic possible à distance, car ces enfants se ressemblent tous.

La silhouette générale est courte et massive, le cou est court, le thorax normal contraste avec l'abdomen volumineux, la longueur des membres est proportionnée à la taille de l'enfant qui, en outre, présente souvent une cyphose.

Si l'on examine le visage, on voit qu'il a des traits grossiers ; le front fait une forte saillie au-dessus de la racine du nez qui est déprimée. Les narines sont épaisses, de même que le lèvres et la langue.

La respiration est souvent bruyante, et les infections des voies respiratoires sont fréquentes, avec otites à répétition.

Les dents sont petites et écartées. Les cheveux sont fins et soyeux, ou quelquefois hirsutes ; les sourcils sont en général épais et se rejoignent sur la ligne médiane. La peau est épaisse et infiltrée, mais quelquefois présente une certaine laxité. Au niveau des yeux on voit assez souvent une opacité cornéenne, due à une infiltration des couches profondes par une substance mal définie. Mais les couches superficielles sont normales et l'éclairage oblique ne montre pas de dépoli de la cornée.

L'abdomen est très gros, distendu. Cette distension peut s'expliquer par l'augmentation de volume des organes de la cavité abdominale, véritable splanchnomégalie, facile à constater par la palpation et la percussion pour le foie et la rate. La radiographie peut révéler un dolichocolon. La distension s'explique aussi par la faiblesse de la musculature de la sangle abdominale qui se laisse passivement distendre ; la fréquence des hernies au niveau des différents orifices herniaires est une conséquence naturelle de cette hypotonie musculaire.

Les membres de longueur et de développement normaux pour la taille de l'enfant se présentent souvent en légère flexion irréductible : les mouvements des articulations (surtout du membre supé-

rieur) sont d'amplitude limitée, mais ils ne sont pas douloureux à la mobilisation. Les mains sont courtes et les doigts sont souvent fléchis en griffe, par flexion irréductible de la dernière phalange qui ne peut être étendue complètement.

Il n'est pas rare de constater en plus une inclinaison radiale des deux derniers doigts ou du V° seul, comme dans nos cas I et II.

Les altérations osseuses sont intéressantes à considérer ; la radiographie permet de les préciser.

Le crâne est agrandi ; les modifications portent surtout sur la voute. Le diploe est élargi d'après BOLDT, les sutures se soudent précocement, avec épaississement du bord des os. La base du crâne semble peu modifiée, sauf l'allongement de l'étage moyen et l'agrandissement de la selle turcique, surtout dans le sens antéro-postérieur ; les clinoïdes paraissent denses, mais ne sont guère déformées ou érodées.

LEFEBVRE, GUY et LERIQUE signalent comme constant un défaut partiel de pneumatisation des cellules mastoïdiennes. Quant au squelette de la face, il présente, selon ces auteurs, un agrandissement modéré dû exclusivement à un agrandissement important des arcades dentaires, un rétrécissement très important du reste du maxillaire supérieur.

La colonne vertébrale est rarement normale, mais est souvent le siège d'un cyphose lombaire ou

dorso-lombaire parfois associée à une scoliose. La cyphose peut ne pas apparaître à la naissance comme dans notre observation I, mais se constituer insidieusement (observations 3 et 4). On signale aussi comme fréquente la présence sur la face antérieure de D^{12} ou L^1 ou L^2 d'une sorte de prolongement osseux en bec ou crochet.

Cela est dû à ce que la moitié supérieure de la vertèbre est raccourcie alors que la moitié inférieure est normale. Le bord antérieur présente donc une encoche en haut et une saillie en bas. Cette déformation n'est évidemment bien visible que de profil : c'est la vertèbre de Hürler, qui se retrouve dans nos 5 observations.

Les côtes, surtout les côtes inférieures, sont élargies dans leur partie moyenne. La diaphyse des os longs est élargie et trapue, présentant parfois un aspect d'ostéoporoses localisée, par suite de l'élargissement des mailles visibles à un examen attentif (LEFEBVRE, LERIQUE et GUY). Les épiphyses présentent les altérations signalées : défaut d'ossification, retard d'apparition des points d'ossification qui sont petits, arrondis à contours nets, « sauf en cas d'ostéoporose (envron 1/4 des cas) où le contour est irrégulier ». Les noyaux épiphysaires sont petits.

L'évolution de la maladie est constituée par un arrêt du développement statural et du développement psychomoteur. Parfois le psychisme régres-

se : JEWESBURY et SPENCE ont cité un cas où l'enfant à 5 ans 1/2 avait une avait une intelligence relative ; 15 ans plus tard il avait sombré dans l'idiotie. Enfin il se peut que par le traitement un réveil des facultés psychiques se manifeste comme dans notre première observation.

Mais le plus souvent ces enfants meurent d'infection pulmonaire. Souvent aussi ils font une insuffisance cardiaque par myocardite scléreuse.

Cependant, il existe des formes frustes. NJAA a isolé une forme clinique de la maladie de Hürler : elle atteindrait spécialement les garçons et serait plus tardive ; dans cette forme les cornées restent toujours claires.

ESSAI ETIOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE

La rareté des observations ne facilite pas l'enquête étiologique. Quelques points particuliers peuvent être dégagés : c'est l'intégrité habituelle des parents, morphologiquement normaux ; la consanguinité est notée dans quelques cas ; enfin l'atteinte simultanée de plusieurs enfants d'une même fratrie est très fréquente. Nos observations 3 et 4 représentent un de ces cas familiaux. Tous ces faits ne sont sans doute pas contingents.

Aussi se basant sur ces considérations beaucoup d'auteurs concluent à la probabilité de l'hérédité récessive du gargoylisme, maladie du génotype.

En fait, le caractère héréditaire de beaucoup de dystrophies osseuses épiphysaires est peut-être plus fréquent qu'il n'est classique de le dire.

Pour TURPIN et COSTE, le trois syndromes précédemment cités ne seraient que des aspects différents d'une même maladie congénitale et familia

le, et « des cas atypiques difficilement classables constituent autant de traits d'union qui réunissent les ostéochondrites juvéniles, la maladie de Hürler, de Morquio ».

En effet, les ostéochondrites juvéniles peuvent avoir un aspect héréditaire : ces auteurs en rapportent un cas absolument identique, cliniquement et radiologiquement, chez le père e le fils. Ils font remarquer que CALVÉ avait observé sa maladie chez le frère et la sœur, PERTHES chez deux frères, EDEN chez le père et le fils.

Enfin l'observation des jumeaux monozygotes est un argument de poids en faveur du caractère héréditaire de ces ostéochondrites : on a pu réunir 17 paires de jumeaux dont 7 monozygotes et 10 dizygotes, atteints d'ostéochondrite (scaphoïde, 1° cunéiforme). Or chaque paire monozygote présente une atteinte symétrique et simultanée des mêmes os.

Chez les dizygotes, par contre, la concordance n'est pas si absolue.

La pathogénie de la maladie de Hürler est tout aussi incertaine. Cependant J. ERNOULD (de Liège) a récemment rapporté des considérations du plus haut intérêt sur la nature endocrinienne de la maladie.

Auparavant, se basant sur les résultats anatomopathologiques de quelques cas, certains auteurs fai-

saient du gargoylisme une dyslipoïdose et rapprochaient cette maladie d'autres affections dues à une dégénérescence lipoïdique cellulaire.

TUTHILL faisant l'autopsie du premier cas de Hürler rapporte les recherches histologiques effectuées sur quelques organes en particulier sur la substance cérébrale et trouve, entre autres altérations, une inclusion cytoplasmique lipoïdique sous forme de granulation dans les cellules ganglionnaires du cortex, les cellules des espaces péri-vasculaires et péri-neuraux.

ASHBY, STEWART et WATKINS dans deux autopsies postérieures trouvent à peu près les mêmes lésions et, en outre, des altérations du corps thyroïde, dont les cellules secrétoires sont atrophiées.

Mais il semble qu'en fait l'infiltration par une substance lipoïdique n'est pas généralisée : sur deux malades hospitalisés en 1944 dans le service du professeur DEBRÉ, le prélèvement histologique du foie et de la rate ne montra aucune infiltration graisseuse. Des examens histologiques portant sur le périoste et l'os furent également négatifs (KNY, STRAUSS, WASHINGTONJ.

DEBRÉ, J. MARIE et THIEFFRY considèrent qu'on ne peut rattacher la maladie de Hürler au groupe des dyslipoïdoses.

Plus intéressante à constituer est la pathogénie endocrinienne.

ERNOULD est frappé par la présence simultanée d'un excès de développement de certains organes, comme le crâne, le foie, la rate et d'un arrêt de développement d'autres organes, comme le retard d'apparition des points d'ossification épiphysaire, le nanisme, la surdité dans certains cas (peut-être par formation défectueuse des osselets de l'oreille moyenne). Cet auteur conclut de cette observation que la maladie de Hürler peut être considérée comme la résultante de deux grands syndromes : un syndrome acromégalique d'hypertrophie et de prolifération cellulaire, et un syndrome hypothyroïdien d'atrophie et de dégénérescence.

Le résultat de cet antagonisme endocrinien est très remarquable sur le développement osseux. Au point de vue histologique et embryologique en effet le système osseux est constitué par plusieurs sortes d'os : les os de membrane qui passent directement du stade membraneux au stade osseux et dont la transformation n'est pas influencée par l'absence de thyroïdine : tels sont les os de la voûte crânienne et de la face.

Les os courts et plats passent du stade cartilagineux au stade osseux : tels les os de la base du crâne, les vertèbres, certains os plats, dont le développement est entravé par l'absence de thyroïdine

Les os longs présentent une particularité : la diaphyse est d'origine périostique et sa formation n'est pas influencée par le déficit thyroïdien ;

mais l'épiphyse est d'origine cartilagineuse et comme telle sa transformation est retardée par l'hypothyroïdie, de même que le cartilage de croissance dont la fertilité sera annihilée.

Supposons maintenant, dit ERNOULD, qu'un organisme jeune soit à la fois d'une part privé fortement de thyroïdine et d'autre part, sous l'influence d'un excès d'hormone somatotrope de croissance ; il en résultera un développement exagéré des os de membrane et de formation périostique et un arrêt de développement des os d'origine cartilagineuse, c'est-à-dire une hypertrophie et un épaississement de la voûte crânienne et de la face ; par contre, les os de la base présenteront un nivellement et un raccourcissement relatif, de même les vertèbres seront atrophiées. Quant aux membres, les os présentent un épaississement de la diaphyse et une déformation des épiphyses et un arrêt de développement en longueur. Or telle est précisément la symptomatologie osseuse de la maladie de Hürler.

Toujours dans cette hypothèse les signes communs aux syndromes acromégalique et hypothyroïdien seront fortement accentués : épaississement du nez, des lèvres, de la langue, mains larges, doigts épaissis.

On retrouve les signes spéciaux à l'acromégalie : hypertrophie des amygdales, splanchnomégalie ; la déficience thyroïdienne ne freine pas ici ce

développement car il semble « que la thyroïdine est l'hormone destinée principalement au développement du cartilage, de l'ectoderme et des épithéliums de l'endoderme. Or le cœur et la rate sont uniquement d'origine mésenchymateuse, de même que la plus grande partie des éléments constitutifs du foie ».

Enfin les symptômes propres à l'hypothyroïdie : cheveux secs, hernie ombilicale, surdité, arriération mentale, nanisme.

La coexistence d'un excès d'hormone de croissance et d'un défaut de stimuline thyroïdienne n'est pas une vue de l'esprit et la pathologie en montre quelques exemples explicables par les corrélations endocriniennes (V. l'anté-hypophyse et la croissance).

Dans le cas particulier de la maladie de Hürler, ERNOULD explique la coexistence des deux syndromes par l'hypothèse d'une viciation de l'hormone thyréotrope anté-hypophysaire dont la constitution chimique (et par là l'action pharmacodynamique) se rapprocherait de l'hormone somatotrope. Ainsi d'expliquerait la surcharge acromégalique et la déficience thyroïdienne.

Physiologiquement, il semble acquis que les deux hormones (somatotrope et thyréotrope) prennent naissance dans les cellules éosinaphiles du lobe antérieur. On peut supposer qu'elles ont dans leur formule chimique une partie commune

et une partie différentielle. Or, il suffit de peu de modification dans la formule chimique d'une substance pour changer son action pharmacodynamique. L'altération chimique pourrait être sous la dépendance d'un trouble cellulaire purement fonctionnel, sans substratum histologique décelable, trouble fonctionnel peut-être sous la dépendance d'une lésion du diencéphale.

A ce point de vue notre observation n° 5 présente un fait digne d'être noté : c'est l'hyperthermie présentée par ce malade dans ses antécédents pendant plusieurs mois, sans cause infectieuse ou autre décelable, et qui ne se serait pas accompagnée d'autres troubles.

Cette hyperthermie est peut-être le témoin d'un trouble diencéphalique dont la viciation de la sécrétion hypophysaire serait la conséquence.

Ainsi s'expliquerait l'inconstance des lésions histologiques aux rares examens qui ont été faits.

Cette pathogénie endocrinienne pourrait aussi s'appliquer à l'achondroplasie où l'on décèle aussi un syndrome d'hypertrophie (épaississement léger de la voûte crânienne, épaississement périostique des diaphyses) et d'atrophie avec surcharge calcaire (base du crâne, cartilage de conjugaison, bassin).

Il y aurait dans ce cas un léger excès d'hormone somatotrope et une insuffisance partielle de l'hormone thyréotrope.

Il convient de remarquer que ces deux affections (achondroplasie, gargoylisme) constituent deux entités cliniques bien séparées. Cependant il peut exister des cas de Hürler atypiques dont la symptomatologie vient s'enrichir de quelques signes propres à l'achondroplasie (membres courts, noyaux épiphysaires développés). Nos observations II et V en attestent la réalité. A la lumière de la remarque précédente, ces faits paraissent n'être pas dus à une pure coïncidence.

L'ANTE-HYPOPHYSE ET LA CROISSANCE

A propos de la participation de l'hypophyse et de la thyroïde dans le syndrome de Hürler, il est intéressant de rappeler l'action de ces glandes endocrines dans la croissance. Le rôle de l'hypophyse est à l'heure actuelel bien connu, prouvé par l'expérimentation et la clinique.

L'ablation de l'hypophyse antérieure arrête la croissance, chez le chien, le rat, les batraciens chez lesquels on constate, en outre, une absence de métamorphose (ALLEN et SMITH). Ces troubles sont guéris par l'administration d'extrait hypophysaire. En clinique, l'insuffisance hypophysaire par tumeur, insuffisance fonctionnelle par défaut d'activité des cellules éosinophiles du lobe antérieur entraîne un nanisme particulier, bien proportionné.

A l'inverse, il existe des syndromes d'hyperfonctionnement ; on peut les réaliser expérimentalement par l'administration à des animaux nor-

maux d'extraits hypophysaires préparés de telle sorte qu'ils contiennent surtout l'hormone somatotrope (car sa synthèse n'est pas encore faite). On détermine alors chez ces animaux une exagération harmonieuse de la croissance qui dépasse les normes. EVANS et LONG en 1921, ont pu obtenir un véritable gigantisme chez des rats femelles par administration intra-péritonéale d'extraits hypophysaires. Les animaux ainsi traités triplaient de poids.

Le rat, dans ce cas, est l'animal de choix car chez lui la soudure des épiphyses ne s'effectue jamais ; le squelette pourra se développer d'une façon exagérée mais harmonieuse. Chez le chien, au contraire, la soudure épiphysaire s'effectue très tôt, la croissance dans ce cas devient dysharmonieuse avec développement des extrémités. C'est l'acromégalie-gigantisme.

Parallèlement la clinique donne des résultats concordants. L'hypophyse peut être trop active : il en résulte une croissance exagérée mais harmonieuse (c'est le gigantisme hypophysaire) si elle survient avant la soudure des épiphyses. Si elle survient plus tardivement la croissance ne se fait plus, mais il se produit les déformations caractéristiques de l'acromégalie ; « l'acromégalie est le gigantisme de l'adulte ».

Dans la croissance, l'hypophyse agit par son action propre mais aussi par son action stimulante

sur les autres glandes endocrines ; en particulier les corrélations entre l'hypophyse et la thyroïde sont un des aspects importants du problème.

Expérimentalement l'ablation de la thyroïde détermine une hypertrophie de l'antehypophyse avec disparition des granulations éosinophiles.

Inversement, l'ablation de l'hypophyse entraîne une dégénérescence de l'épithélium thyroïdien et une involution de la glande. Il en résulte une diminution du métabolisme basal qu'on peut ramener à la normale aussi bien par l'administration de thyroxine que d'extraits hypophysaires.

Par contre, les injections répétées d'extraits de lobe antérieur provoque l'apparition de signes d'hyperthyroïdie : la thyroïde augmente de poids, elle est plus vascularisée histologiquement, il y a des signes d'hyperactivité secrétoire.

Ces faits tendent à démontrer que le lobe antérieur de l'hypophyse produit une substance qui stimule la secrétion thyroïdienne : c'est l'hormone hypophysaire thyréotrope ou thyréostimuline ; elle n'est pas non plus définie chimiquement ni synthétisée, mais on sait que c'est un produit soluble dans l'eau, donnant la réaction du biuret, et détruit par les sucs digestifs.

En clinique, on constate parfois des tumeurs hypophysaires, qui entraînent une diminution de la secrétion de l'hormone thyréotrope. Les symptômes les plus apparents et les premiers à attirer l'at-

tention sont alors ceux de la série du myxoedème : c'est un myxœdème secondaire. Mais en les recherchant on trouvera habituellement quelques signes des tumeurs de l'hypophyse : modification de la selle turcique, érosion des clinoïdes, altérations du champ visuel et du fond d'œil. Le traitement de la tumeur par la chirurgie peut alors faire regresser le myxœdème.

Souvent ces myxœdèmes ne sont pas purs et on trouve associés quelques signes d'acromégalie (ZONDEK).

ERNOULD en cite un cas ; la malade d'ailleurs résistante au traitement thyroïdien ne devint sensible à la thyroïdine qu'après irradiation hypophysaire.

TRAITEMENT

Se basant sur les théories pathogéniques précédemment exposées, ERNOULD propose d'associer à l'administration de thyroxine des séances de radiothérapie fonctionnelle sur l'hypophyse ; dans un cas traité par ces moyens (1.500 r à raison de 50 r par séance) et 5 à 10 ctgr d'extrait thyroïdien, les résultats ont été meilleurs que par l'extrait thyroïdien seul, en particulier sur l'infiltration, les mouvements, le psychisme.

Cependant, dans notre première observation le traitement thyroïdien seul a déterminé une amélioration très importante des symptômes : métabolisme basal, infiltration des téguments et un réveil psychique. Au bout de quelques mois l'enfant boit et mange seule, joue, prononce quelques mots. Ces résultats ont incité à prescrire la continuation du traitement thyroïdien.

CONCLUSIONS

1. — La maladie de Hürler a une individualité clinique indiscutable. Ses formes complètes sont faciles à reconnaître.

Les symptômes qu'on a décrits sont en réalité très nombreux et on pourrait multiplier les formes cliniques. Mais beaucoup considérés isolément peuvent manquer : c'est ainsi qu'on décrit des formes avec ou sans gros foie et grosse rate, avec ou sans opacités cornéennes ; l'arriération mentale est inscontante selon certains (STRAUSS, BOECKER) etc... Certains signes peuvent se retrouver très voisins ou identiques dans d'autres maladies : l'aspect des épiphyses est voisin de celui de la maladie de Morquio et de polyostéochondrites la flexion permanente de la dernière phalange des doigts existe aussi dans la maladie de Léri. Mais le signe le plus constant est le retard du développement corporel

en association avec quelques-uns des symptômes signalés : grosse tête à ossature massive, cyphose. Le tableau clinique réalisé est alors si particulier qu'il rend le diagnostic possible à distance.

2. — Le caractère important de la maladie est qu'elle survient dans l'enfance ou tout au moins pendant la période de croissance (car il existe des formes tardives). D'après les cas publiés on a pu dresser des courbes sur la fréquence du gargoylisme en fonction de l'âge : elle est maximum entre 2 et 3 ans.

3 — Ce fait qu'elle survient pendant la croissance est la condition de l'hypothèse d'ERNOULD qui fait de maladie de Hürler la résultante d'un syndrome acromégalique de prolifération cellulaire et syndrome d'atrophie et dégénérescence par déficience thyroïdienne. En effet, si ce dysfonctionnement glandulaire se produisait chez l'adulte, c'est-à-dire dans un organisme où la croissance est terminée on aurait un tableau différent : acromégalie-myxœdème, mais pas de nanisme.

La théorie d'ERNOULD est ce qui a été dit de plus vraisemblable sur la pathogénie de la maladie d'Hürler car elle rend compte de la majorité des faits observés. Mais la preuve d'une viciation, d'une anomalie de l'hormone somatotrope antehypophysaire est impossible à prouver dans l'état actuel de l'endocrinologie, car cette hormone n'est

pas définie chimiquement, ni synthétisée. Cependant elle constituera sans doute une hypothèse de travail et une base à de nouvelles recherches. Cette opinion est probable — il faut la laisser « mûrir au temps ».

Vu :
Le Président de la Thèse
VIRENQUE

Vu :
le Doyen,
LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 21 juin 1950

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN,

BIBLIOGRAPHIE

APERT. — Traité des maldies familiales et des maladies congénitales. *Paris* 1907, p. 95.

ASHBY, STEWART et WATKIN. — *Brain* 1937, t. 60, p. 149.

ARNOLDSSON-NORDENSON. — Cas de malformations multiples ; syndrome de Hürler (*Nordisk Medicin*, vol. 13, n° 7, 14 février 1942).

BERKHAN. — Deux cas de scaphocéphalie (*Archiv. d'Anthrop. n. F.* 1907, VI., p. 8).

BERLINER (M. L.) — Lipin Keratitis of Hurler's syndrome. Clinical and pathological report. (*Arch. Ophth.* 22-97, juillet 1939).

BINDSCHEDLER (J. J.) — Polydystrophie du type Hürler chez un frère et une sœur. (*Revue pédiatrique de l'Est*, 30 avril 1938).

BINDSCHEDLER, J. D. RODIER, HEINTZ-BERTSCH. — La polydystrophie du type Hürler. (*Revue française de Pédiatrie*, t. 14, n° 2, 1938, p. 116).

BINSWANGER (E.) et ULLRICH (O.) — Uber die « dysostosis multiplex (type Hürler) und irhe Beziehungen zu anderen Konstitutionanomalien. (*Zeitschrif für Kinderheilk*, 1933, t. 54, p. 699).

BRAILSFORD. — The radiology or bones and joints. (*London*, 1945, éd. 562-570).

BROUWER-FROMMANN. — Le gargoylisme. (*Neder!. Tijdscht. Geneesk*, II, n° 25, 22 juin 1946, p. 705-708).

CAFFEY (J.) — Hurler's syndrome, in *Textbook of Pediatrics* 631-636.

CLÉMENT (R.) — Dystrophie ostéochondrale polyépiphysaire. *Presse médicale*, 16 déc. 1941).

COCKAYNE (E.) — Gargoylisme (chondro-ostéodystrophy, hepato-splenomegaly, deafness) in two brothers. (*Proc. Roy. Soc. med.*, 30, 104-107, 1936).

COMBY. — Le gargoylisme. (*Archiv. de Med. des Enfants*, t. 43, n° 9-10, p. 279-285, 2 fig.)

DEBRÉ, J. MARIE, S. THIEFFRY. — La polydystrophie de Hürler. (*Semaine des hôp. de Paris*, n° 8, 28 fév. 1946, p. 309).

DUHAMEL (N.) — La Polydystrophie de Hürler. *Thèse Paris* 1944.

ELLIS (R. W. B.) — Gargoylism. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 31 mai 1938).

ELLIS (R. W. B.) — Report of additional case of gargoylism. (*Archiv. dis. childhood* 15 : 215-218, déc. 1940).

ELLIS (R. W. B.), SHELDON (W.), CAPON (N. B.). — Gargoylism (*Quaterly Journal of Med.*, 1936, t. 5, p. 117).

ENGEL (D.) — Dysostosis multiplex : Pfaundler-Hurler syndrome. (*Arch. Dis. Child.* 14-217, sept. 1939).

ERNOULD (H. J.) — Considération sur la pathogénie endocrinienne de la polydystrophie de Hürler ou gargoylisme (achondroplasie et certaines autres dystrophies). *Annales d'endocrinologie* ; 10, n° 2, 1949, p. 119-124 ; et *Archives franç. de pédiatrie* n° 3, 1949, p. 239-264.

HARVEY (R. M.). — Hürler-Pfaundler syndrome (gargoylism). *American J. Roentgenology* 48-731-1942.

HENDERSON. — Gargoylism. review of principal features with report of 5 cases. (*Arch. Disease. Childhood* 15, 201-214, déc. 1940).

HOGAN (M. J.) et CORDES (F. C.) — La lipochondrodystrophie (dysostose multiple, maladie de Hürler). *Arch. Opht.* 32, oct. 1944, p. 287.

HUNTER (Ch.) — A rare disease in two brothers. (*Proc. Roy. Soc. Med.* t. 10, p. 104, mars 1917).

HURLER (G.) — Uber einen Typ multipler Afartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Zeitschr. f. kinderheilk.* 24, 220-234, 1919.

JACOBI et WAARDENBURG (P. S.) — Ein geval Dysostosis multiplex van Huerler gargoylism. *Mandschr. voor. kindergeneeskunde*, février 1940).

KRESSLER (R. J.), AEGERTER (E. E.). — Hürler's syndrome (gargoylism) summary of literature and report of case with autopsy finding (*J. Pediat.* 12, 579-591, mai 1938).

LAHEY, LOMAS et WORTH. — Lipochondrodystrophy, *J. Pediatrics*, 31, 220, août 1947.

LAMY (M.), JAMMET (M. L.), AUSSANNAIRE (M.) — Un cas de polydystrophie de Hürler avec vitiligo (*Sté de Pédiat. de Paris*, 15 fév. 1949).

LAMY (M.), JAMMET (M. L.), AUSSANNAIRE (M.), PÉRIER (R.), M^lle^ CHARUT. — Maladie de Hürler, fente palatine et vitiligo. (*Arch. franç. de Pédiatrie*, n° 6, 1948, p. 619).

C. DE LANGE, GERLINGS (P. G.), KLEIN (A. de), and LETTINGER (T. W.) — Some remarks on gargoylism. *Acta Paediat.* 31, 398, 1944.

LELONG (M.), BOREL-MAISONNY, R. JOSEPH. — Polydystrophie de Hurler associée à une malformation cardiaque congénitale. (*Arch. f. de Péd.* n° 4, 1948, p. 377).

LERIQUE (J.), LEFEBVRE (J.) et GUY (E.) — Les aspects radiologiques de la polydystrophie de Hürler. *Arch. franç. de Péd.*, t. 7, n° 1, 1950, p. 23.

LIEBENAM (L.) — Dysostosis multiplex (*Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 1937, t. 59, p. 91-123).

LINDSAY (S.), REILLY (A.), GOTHAM (T). — Le gargoylisme. Etude des lésions anatomiques et revue clinique de 12 cas. (*Am. J. Diseases of children*, 76, 3 sept. 1948, p. 239).

LUNDSTROEM (R.) — *Gargoylism. Nordsk. Med.* 33 41-44, janv. 47.

MARIE (J.), Ph. SERINGE, MALGRAS, DESROSIERS. — Un nouveau cas de polydystrophie de Hürler-Ellis. (*Presse médic.* n° 13, 8 juillet 1944, p. 199).

MATHIEU (P.) — A propos de 3 cas de gargoylisme. (*Arch. d'Ophtalmologie* n° 1, 1949, p. 93).

MONBRUN (A.), KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.), POTIER (R.), GLEISZ (J.-L.), CRUCIANI (Ch.). — Polydystrophie de Hürler avec Buphtalmie. (*Arch. fr. de Péd.* n° 3, 1949, p. 290).

NEIMANN (N.) et ARNOULD (P.) — Sur 2 variétés rares et héréditaires de dystrophies squelettiques. I. Gargoylisme. II. Polydystrophie épiphysaire de Morquio. *Péd. Lyon*, 625, 1948.

NJA. — Un type de gargoylism transmis à la progéniture masculine (*Acta Paediatrica*, 33-3-4, déc. 1946).

PFAUNDLER. — Démonstration uber einen typus kindlicher dysostosen. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 92, 420-1920.

POYTON (F. J.), LIGHTWOOD (E.C.), ELLIS. — Hepatosplenomegaly with mental deficiency and bone changes. (*Proc. Roy. Sos. Med.*, mars 1934, t. 27, p. 1025).

PUTNAM et PELKAN. — A case of Scaphocephaly with malformation of the skeleton and other tissues. (*Am. Journal of Dis. of Children* 1935, t. 29, p. 51).

REILLY (W. A.) et S. LINDSAY. — Gargoylism (lipochondrodystrophy). Une revue des observations cliniques de 18 cas. *Am. Journal Diseases of Children* 75, 4 avril 1948, p. 595.

RUGGLES (H.E.) — Dwarfism due to disordered epiphyseal development. (*Am. J. Roentgenol.*, janv. 1931, p. 91).

SEAR (H. A.), and MADDOX (J. K.) — A case of Hurler's disease *Med. J. Australia* 1945, t. 1, p. 488.

SHELDON. — A form of gigantism with splenomegaly. (*Proc. Roy. Soc. Med.* feb. 1934, 27, p. 1003).

STRAUSS (L.) — Pathologie du gargoylisme. (*Am. J. Pathol.* 24, 41, juillet 1948, p. 855).

STRAUSS (R.), MERLISS (R.), REISER (R.) — Gargoylisme (*the Am. Jour. of. Clinic. Pathol.* 17, 9 sept. 1947, p. 671).

TURPIN et COSTE. — La Polyostéochondrite. *Presse Médicale*, 21 oct. 1941.

TURPIN (R.), LEFEBVRE (J.), CHASSAGNE (P.), DUCHÈNE (H.) — Nouvelles observations familiales de gargoylisme. (*Arch. fr. Péd.*, t. 3, n° 4, 1946, p. 372).

TUTHILL (C. R.) — Juvenile amaurotic, idiocy. *Archvi. Neurol. and Psychiat.* (Chicago 1934, t. 32, p. 198).

ULLRICH (O.) — Nachtrag zur Arbeit : « Uber die dysostosis multiplex ». *Zeitschr. f. Kinrerheilk.* 55-470, 1933.

WILLEMIN-Clog (L.) — Un cas de polydystrophie épiphysaire. *Arch. fr. Péd.* n° 4, 1949, p. 416.

WIEDEMANN (H. R.). — Sur la forme tardive de la maladie de Pfaundler Hurler. (*Helvetica Poediatrica Acta*, 4, 1 fév. 1949, p. 77-91).

ZEEMAN. — Gargoylism. (*Acta Opht.* 20 janv. 1942, p. 40).